

Linfoma primario del sistema nervioso central en paciente inmunocompetente: reporte de caso

Primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patient: A case report

Diego Alejandro Garzón-Recalde^{1a}, Elizabeth Rentería-Castillo^{2b}, Carlos César Esparza-Ibarra^{1c}

Resumen

Introducción: el linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es una neoplasia linfoide extranodal que afecta el cerebro, médula espinal, leptomeninges o espacio vítreo-retina, sin involucro sistémico. Representa el 3% de tumores del SNC predominantemente en el contexto de inmunosupresión (infección por VIH, post-trasplantados). Tienen una presentación clínica y radiológica inespecífica por lo que representan un reto diagnóstico sobre todo en pacientes inmunocompetentes. Su pronóstico es desfavorable a pesar de la alta respuesta al tratamiento inicial.

Caso clínico: hombre de 69 años, hospitalizado por un síndrome de motoneurona superior e hipertensión intracraneal. Presentó estudios de laboratorio sin alteraciones y una tomografía de cráneo con lesiones múltiples captantes de contraste con edema vasogénico. Los estudios de extensión en búsqueda de un tumor primario fueron negativos. La resonancia magnética demostró lesiones compatibles con un linfoma. Se realizó un PET/CT con 18-fluorodesoxiglucosa que descartó afectación a nivel sistémico y una biopsia cerebral que confirmó un LPSNC de tipo linfoma difuso de células grandes B. El paciente fue referido a un centro hospitalario de tercer nivel para quimioterapia, cumpliendo dos ciclos de metotrexato a altas dosis más rituximab sin respuesta y desenlace fatal.

Conclusiones: el LPSNC es un tipo de linfoma extranodal agresivo, de baja incidencia, el cual debe ser considerado en pacientes inmunocompetentes mayores a 60 años con múltiples lesiones cerebrales con la finalidad de iniciar tratamiento de forma oportuna.

Abstract

Introduction: Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is an extranodal lymphoid neoplasm that affects the brain, spinal cord, leptomeninges or the vitreous-retina space, without systemic involvement. It represents 3% of CNS tumors predominantly in the context of immunosuppression (HIV infection, post-transplant). The clinical presentation and radiological findings are highly variable, representing a diagnostic challenge especially in immunocompetent patients. Its prognosis is unfavorable despite the high response to initial treatment.

Clinical case: 69-year-old man, hospitalized for upper motor neuron syndrome and intracranial hypertension. No abnormal laboratory studies were found and a contrast-enhanced tomography of the head revealed multiple contrast-enhancing lesions with vasogenic edema. Extension studies in search of a primary tumor were negative. MRI demonstrated lesions with characteristics consistent with lymphoma. A PET/CT with 18-fluorodeoxyglucose was performed, which ruled out systemic involvement, and a brain biopsy confirmed PCNSL with histopathologic features of a diffuse large B cell lymphoma. The patient was sent to the hematology department at a third level hospital for chemotherapy, he completed two cycles of high-dose methotrexate plus rituximab without response and fatal outcome.

Conclusions: PCNSL is an aggressive, low-incidence, extranodal lymphoma, which should be considered in immunocompetent patients over 60 years old with multiple brain lesions, in order to initiate treatment in a timely manner.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Servicio de Medicina Interna. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital General de Zona 2-A “Francisco del Paso y Troncoso”, Servicio de Hematología. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0003-2407-9940](https://orcid.org/0000-0003-2407-9940)^a, [0000-0001-5271-1179](https://orcid.org/0000-0001-5271-1179)^b, [0009-0009-9140-6885](https://orcid.org/0009-0009-9140-6885)^c

Palabras clave

Linfoma no Hodgkin
Neoplasias del Sistema Nervioso Central
Linfoma de Células B Grandes Difuso
Inmunocompetencia
Imagen de Difusión por Resonancia Magnética
Inmunohistoquímica

Keywords

Lymphoma, Non Hodgkin
Central Nervous System Neoplasms
Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse
Immunocompetence
Diffusion Magnetic Resonance Imaging
Immunohistochemistry

Fecha de recibido: 30/10/2023

Fecha de aceptado: 01/02/2024

Comunicación con:

Diego Alejandro Garzón Recalde
✉ garzondie9398@gmail.com
☎ 55 7085 8455

Cómo citar este artículo: Garzón-Recalde DA, Rentería-Castillo E, Esparza-Ibarra CC. Linfoma primario del sistema nervioso central en paciente inmunocompetente: reporte de caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(4):e5780. doi: 10.5281/zenodo.11397215

Introducción

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es un linfoma no Hodgkin extranodal, que afecta el encéfalo, médula espinal, leptomeninges, líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o espacio vítreo-retina.^{1,2} La Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores hematopoyéticos y linfoides, del año 2022, cataloga a esta neoplasia en la categoría de los linfomas de células B grandes primarios de sitios inmunoprivilegiados (que incluye el linfoma del SNC, vítreo-retina y testicular).³

La incidencia del LPSNC ha aumentado en los últimos años, presentándose en 4 de 100 mil habitantes.^{4,5} Representa el 5% de los linfomas extranodales y el 3% de los tumores cerebrales malignos.^{6,7} Previamente era considerado un tumor casi exclusivo de pacientes inmunocomprometidos (pacientes que viven con VIH/SIDA o postrasplantados), sin embargo, los casos en población inmunocompetente se han incrementado, con una incidencia que aumenta de forma proporcional a la edad, particularmente entre los 50-60 años de acuerdo a la literatura mundial (cuadro I).^{8,9}

El LPSNC cursa con manifestaciones neurológicas inespecíficas y hallazgos radiológicos variables, por lo que representa un reto diagnóstico, particularmente en pacientes inmunocompetentes.^{5,10} A pesar de que es una neoplasia en extremo sensible a la quimioterapia y radioterapia, los pacientes presentan altas tasas de recaída y una supervivencia pobre.^{2,5} En este trabajo presentamos el caso de un paciente adulto sin evidencia de inmunodepresión, con un linfoma primario del sistema nervioso central de tipo difuso de células grandes B cuya presentación clínica y estudios de imagen iniciales simularon un accidente cerebrovascular y metástasis cerebrales, respectivamente. El paciente tuvo

un desenlace fatal a pesar del tratamiento quimioterapéutico otorgado.

Caso clínico

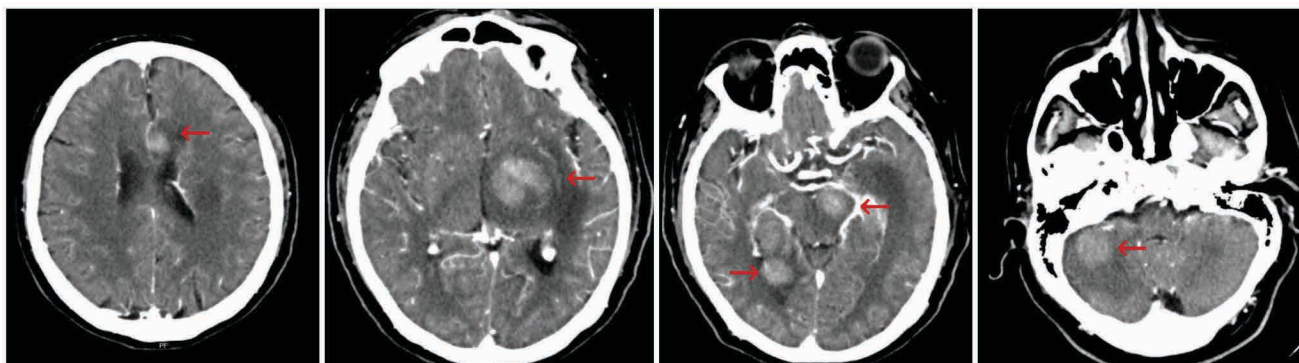
Hombre de 69 años, con antecedente de hipertensión arterial sistémica y diabetes tipo 2. Ingresó al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI) por un cuadro clínico caracterizado por somnolencia, desorientación, disartria y hemiparesia derecha. A la exploración física se integró un síndrome de motoneurona superior derecha con parálisis facial central ipsilateral. Los estudios de laboratorio fueron: glucosa 90 mg/dL, creatinina 1.08 mg/dL, sodio 140.9 mEq/L, bilirrubina total 0.58 mg/dL, albúmina 3.9 g/dL, deshidrogenasa láctica 164 U/L. Eritrocitos 5.37 x10⁶/μL, hemoglobina 16.5 g/dL, hematocrito 49.6%, volumen corpuscular medio 92.4 fL, leucocitos totales 9.32 x10³/μL, neutrófilos 5.46 x10³/μL, linfocitos 2.75 x10³/μL, monocitos 0.76 x10³/μL, plaquetas 293,000/mm³. TP 11 segundos (índice de coagulación de 1.00), TTPa 32.6 segundos (razón de 1.01), dímero-D 0.41 μg/mL. Hemoglobina glicosilada 5.8%. Ante la sospecha de un evento cerebrovascular se realizó una tomografía contrastada de cráneo, que demostró lesiones sugerentes de actividad metastásica (figura 1).

Para la búsqueda de un tumor primario se realizó: radiografía de tórax, tomografía contrastada de cuello a pelvis, panendoscopia y colonoscopia, pruebas de función tiroidea y determinación de marcadores tumorales (antígeno prostático libre 0.14 ng/mL, alfafetoproteína 2.18 ng/mL, antígeno carcinoembrionario 2.00 ng/mL, CA 125 6.36 U/mL, CA 15-3 9.96 U/mL, CA 19-9 7.68 U/mL) sin hallazgos anormales. Se llevó a cabo una resonancia magnética de encéfalo que

Cuadro I Referencias de casos de LPSNC en pacientes inmunocompetentes

Referencia	País	Año	Sexo	Edad	Caso clínico
<i>An atypical presentation of primary central nervous system lymphoma</i> ⁶	Estados Unidos de América (Chicago)	2020	Hombre	71 años	Hombre con amnesia episódica y marcha alterada, su IRM demostró lesiones captantes de contraste en ventrículos laterales e hipocampo derecho. La biopsia confirmó un linfoma de células grandes B tipo no centro germinal
<i>Primary Central Nervous System Lymphoma in an Immunocompetent Patient Presenting as Multiple Cerebellar Lesions</i> ⁷	Estados Unidos de América (Miami)	2019	Mujer	78 años	Mujer con ataxia derecha, en su IRM presentó múltiples lesiones cerebrales con edema perilesional sospechosas de metástasis. El estudio histopatológico demostró un LPSNC
<i>Primary CNS lymphoma in Immunocompetent patients: Appearances on Conventional and Advanced Imaging</i> ⁸	India (Mumbai)	2022	Hombres	23-72 años	Serie de casos que revisa las características típicas y atípicas en estudios de imagen en pacientes inmunocompetentes con LPSNC

Figura 1 Tomografía contrastada de cráneo



Se identifican múltiples lesiones extra e intraaxiales (supra e infratentoriales), ubicadas en la rodilla y esplenio del cuerpo calloso, tálamo-mesencéfalo izquierdo con extensión al núcleo lenticular ipsilateral, lóbulo occipital y hemisferio cerebeloso derecho, que realzan de forma homogénea con el contraste, presentan edema perilesional y efecto de masa

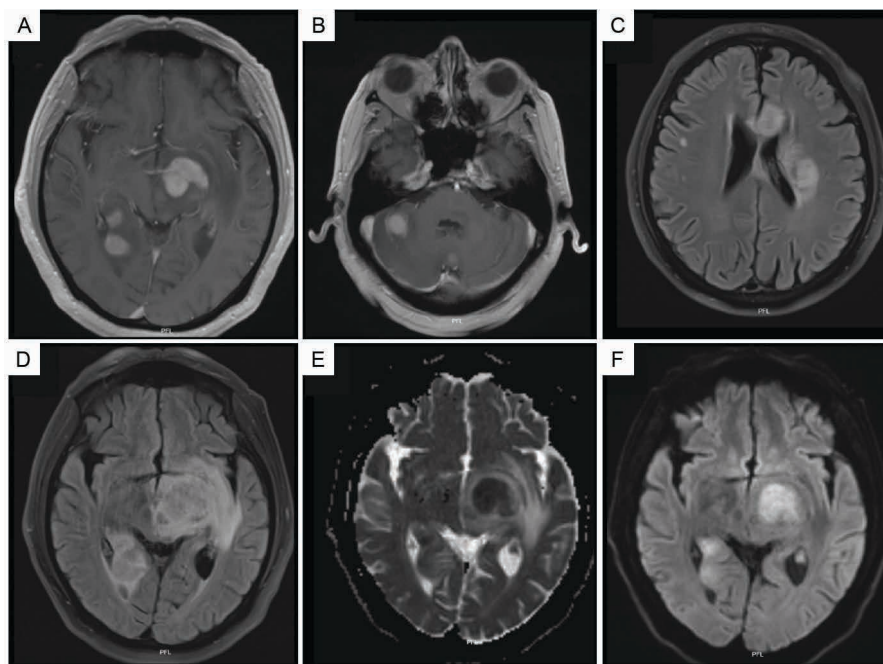
documentó una imagen compatible con un linfoma del SNC (figura 2) y se programó una biopsia por estereotaxia a disponibilidad del servicio de Neurocirugía.

Evolución

El paciente tuvo deterioro del estado de conciencia (escala de Glasgow de 9/15), cefalea intensa, vómito, des-

control hipertensivo y pérdida del control de esfínteres, por lo que se consideró un síndrome de hipertensión intracraneal y se decidió iniciar tratamiento con esteroide (dexametasona) durante siete días con remisión del cuadro neurológico. El día posterior al retiro del esteroide se obtuvo líquido cefalorraquídeo que reportó hiperproteínorraquia y pleocitosis, con una citometría de flujo que documentó: linfocitos T CD3+, CD5+, CD38+/- del 90%, LsT γ/δ del 6% y linfocitos B CD19+, CD20++ del 2%; demostrando un predominio de células T

Figura 2 Resonancia magnética de encéfalo



A-B. En secuencia T1 las lesiones captan contraste de forma homogénea. C-D. En secuencia T2/FLAIR son lesiones hiperintensas, tienen efecto de masa y edema vasogénico perilesional. E. Muestran un ADC bajo. F. Presentan restricción en DWI
FLAIR: *Fluid-attenuated inversion recovery*; ADC: *Apparent diffusion coefficient*; DWI: *Diffusion weighted imaging*

enmascarando la población de células B, compatible con el uso previo de dexametasona.^{2,11} El paciente permaneció siete días sin recibir esteroide y se llevó a cabo la biopsia por estereotaxia con un reporte histopatológico que confirmó un LPSNC de tipo difuso de células grandes B (figura 3).

El ultrasonido testicular y la valoración por oftalmología descartaron infiltración a estos niveles. El PET/CT con 18-fluorodesoxiglucosa documentó captación del radiotrazador exclusivamente a nivel del SNC, descartándose afectación sistémica (figura 4). La serología para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue negativa: anticuerpos anti-VIH 1 y 2 de 0.25 COI (no reactivo) y antígeno P24 de 0.29 COI (no reactivo), permaneciendo negativa a las cuatro semanas. En la escala pronóstica del *International Extranodal Lymphoma Study Group* (IELSG) y del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) se determinó un riesgo alto (supervivencia a los 2 años del 15%).¹⁰ Fue referido al servicio de Hematología del Hospital de Oncología del CMN SXXI para inicio de quimioterapia, recibió dosis alta de metotrexato (2 g/m² en el día 1 y 15) más rituximab (375 mg/m² en los días 0, 7, 14 y 21) por dos ciclos sin obtener respuesta clínica, presentó deterioro neurológico progresivo y falleció.

Discusión

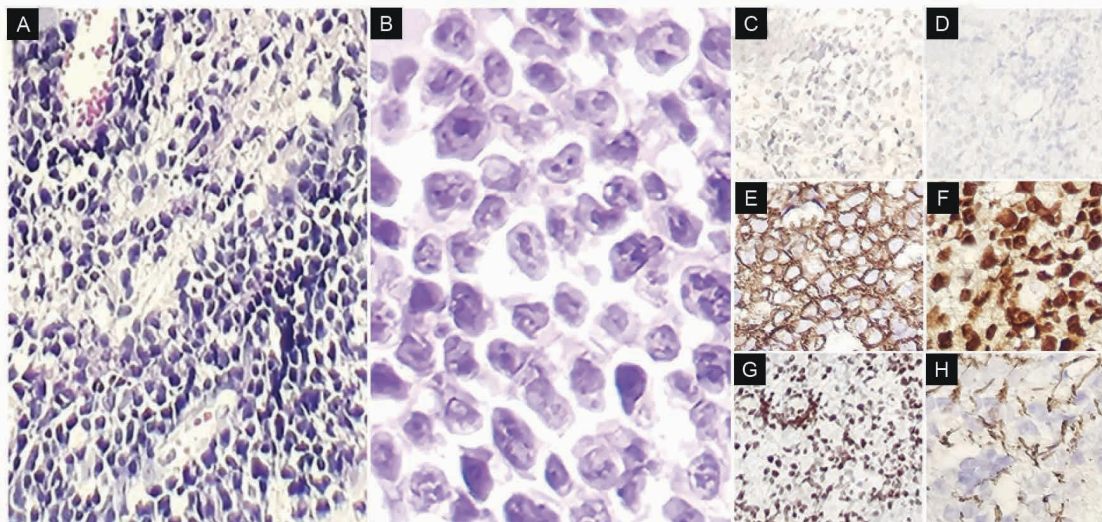
El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es un tipo agresivo de linfoma extranodal clasificado den-

tro de los linfomas difusos de células B grandes de sitios inmunoprivilegiados.^{1,2,3} Afecta exclusivamente a tejidos neuronales, que incluyen: la médula espinal (1%), ojo (15-25%), leptomeninges o LCR (hasta el 50%) y, predominantemente, el parénquima cerebral (92%).² El principal factor de riesgo asociado es la inmunosupresión (postrasplante o patologías autoinmunes); incluso, es considerado un criterio definitorio del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.⁴

Los estudios moleculares y biológicos han demostrado que el LPSNC surge de un linfocito B centro germinal con mutaciones que incluyen los genes: MYD88, MYC, PAX5, PIM1, PRDM1, CD79B, RHOH, CARD11, B2M, PDL1, H1-4, entre otros.^{12,13} En un 70% de pacientes la presentación clínica son déficits neurológicos focales, el 40% tiene alteraciones cognitivas inespecíficas de semanas de evolución, el 33% presenta signos de hipertensión intracraneal (cefalea, vómito), el 14% presenta crisis convulsivas y el 4% alteraciones visuales. Los síntomas B (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso) son muy raros, pues se presentan solamente en el 2% de los casos.^{1,10}

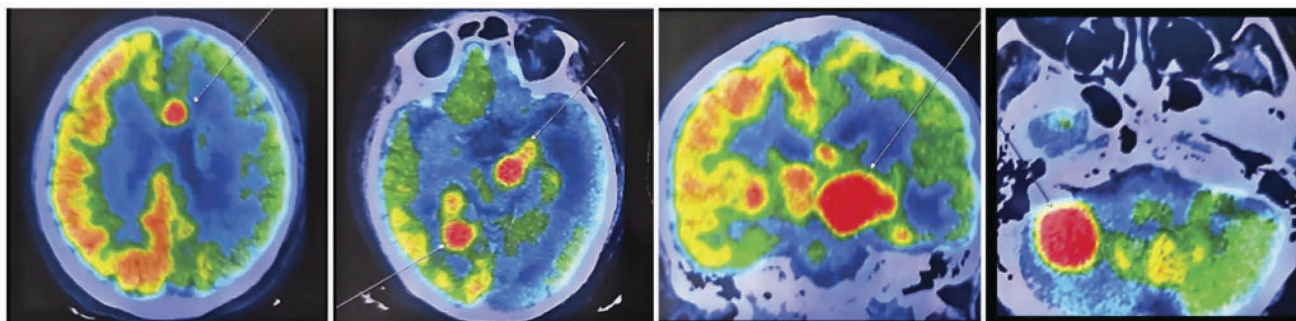
El estudio de imagen de elección es la resonancia magnética de encéfalo con gadolinio, en la cual se observan lesiones con captación homogénea de contraste en secuencia T1, hiperintensidad con edema vasogénico perilesional en T2/FLAIR y restricción en secuencias de difusión.¹⁴ El 65% de pacientes tienen una lesión única y el 35% son múltiples; la localización predominante es supratentorial

Figura 3 Biopsia de tumor cerebral e inmunohistoquímica



En amplificación 10x y 40x se observan agregados linfoides con invasión del parénquima cerebral y del espacio de Virchow-Robin, con un patrón de crecimiento angiocéntrico. A-B. Hematoxilina-eosina, células con citoplasma escaso, núcleo irregular con 1-3 nucleolos prominentes, alta actividad mitótica y disposición perivascular. C. CD3 negativo. D. CD10 negativo. E. CD20 positivo. F. PAX5 positivo. G. Ki-67 del 70% H. GFAP (proteína ácida glial fibrilar), demuestra prolongaciones de los astrocitos entre las células neoplásicas. No se realizó Bcl-2, Bcl-6 ni IRF4/MUM1 por falta del recurso

Figura 4 Tomografía por emisión de positrones (PET/CT) con 18FDG



Múltiples lesiones cerebrales con captación de radiotrazador con SUVmax desde 14.7 hasta 27 18FDG: 18-fluorodesoxiglucosa; SUV: *Standardized Uptake Value*

(periventriculares, lóbulo frontal, cuerpo calloso o ganglios basales), sin embargo, las lesiones infratentoriales (cerebelo o tallo cerebral) no son infrecuentes (10%).^{15,16}

La mayoría de los LPCNS son de tipo difuso de células grandes B (90%). En el estudio microscópico son tumores de celularidad y proliferación alta (Ki-67 mayor a 70%), disposición perivascular, con necrosis, activación microglial e infiltrado inflamatorio.^{11,17} Las células B tumorales son maduras con fenotipo CD19+, CD20+, CD22+, PAX5+, CD79a+, también expresan BCL2 y MYC (82%), BCL6 (60-80%), IRF4/MUM1 (90%), y generalmente resultan negativas a: CD38, CD138, CD10 (su expresión debe orientar a un linfoma sistémico con diseminación a SNC).^{2,3,17}

El uso de esteroides puede modificar la rentabilidad diagnóstica del LCR y biopsia, con resultados negativos en el 33% de los casos, con un tiempo de uso corto (< 7 días) y hasta 57% con uso prolongado. Los hallazgos histopatológicos asociados al uso de esteroides incluyen: aumento de la respuesta glial y apoptosis, predominio de linfocitos T (como en el LCR de este caso) e, incluso, desaparición del tumor. Se recomienda diferir el uso de esteroides hasta la confirmación histopatológica y reservarlos solo para circunstancias que pongan en riesgo la vida (hipertensión intracraneal, como en el caso de nuestro paciente).^{10,17}

La supervivencia global (OS) a cinco años es del 30-50%.¹⁸ La quimioterapia se basa en metotrexato (MTX) a altas dosis (3.5 g/m²),^{18,19} y esquemas combinados que incluyen agentes alquilantes (temozolomida, carmustina, tiotepa), terapias blanco (rituximab o ibrutinib)^{20,21} o inmunomoduladores (lenalidomida),²² con los cuales se logra una tasa de respuesta global (ORR) del 90%.¹⁹ Sin embargo, la supervivencia global a cinco años sigue siendo pobre,^{23,24} con una tasa de recaída alta, particularmente en los primeros dos años postratamiento.¹⁰ Nuestro caso, al

ser un LPSNC de alto riesgo, tuvo falla a la primera línea de tratamiento.

Conclusiones

El LPSNC es una neoplasia de curso agresivo, con altas tasas de recurrencia, típicamente asociada a estados de inmunosupresión; sin embargo, su incidencia en la población inmunocompetente se ha incrementado en años recientes, sobre todo en adultos mayores. Sus manifestaciones clínicas y características en estudios de imagen tan variables pueden retrasar el diagnóstico. El uso de esteroides puede interferir en la confirmación histopatológica, por lo que se debe priorizar la biopsia y restringir su administración a situaciones que ponen en riesgo la vida. Las lesiones múltiples no siempre deben asumirse como metástasis, como en el caso presentado, y el LPSNC debe ser considerado como diagnóstico diferencial de forma temprana en la población mencionada para inicio de tratamiento de forma oportuna.

Agradecimientos

Agradecemos a todos los médicos que colaboraron con nosotros durante el estudio de este caso. Al Dr. Marco Antonio Rodríguez Florido y a todo el servicio de anatomía patológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Schaff L, Grommes C. Primary central nervous system lymphoma. *Blood*. 2022; 140(9):971–979. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020008377>.
2. Ferreri A, Calimeri T, Cwynarski K, et al. Primary central nervous system lymphoma. *Nat Rev Dis Primers* 9, 29. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00439-0>.
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2. Erratum in: *Leukemia*. 2023 Sep;37(9):1944-1951.
4. Grommes C, DeAngelis L. Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(21):2410-2418. doi: 10.1200/JCO.2017.72.7602.
5. Chukwueke U, Grommes C, Nayak L. Primary Central Nervous System Lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022; 36(1):147-159. doi:10.1016/j.hoc.2021.09.004.
6. Joshi A, Deshpande S, Bayaskar M. Primary CNS lymphoma in Immunocompetent patients: Appearances on Conventional and Advanced Imaging with Review of literature. *J Radiol Case Rep*. 2022; 16(7):1-17. doi:10.3941/jrcr.v16i7.4562.
7. Batchelor T. Primary central nervous system lymphoma: A curable disease. *Hematol Oncol*. 2019; 37 Suppl 1:15-18. doi:10.1002/hon.2598.
8. Yuen C, Mastrianni J, Ali S, et al. An atypical presentation of primary central nervous system lymphoma: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(38):e22062. doi: 10.1097/MD.00000000000022062.
9. Galarza G, Dvir K, Febres C, et al. Primary Central Nervous System Lymphoma in an Immunocompetent Patient Presenting as Multiple Cerebellar Lesions: A Case Report and Review of Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2019; 7:2324709619893548. doi: 10.1177/2324709619893548.
10. Fox C, Phillips E, Smith J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2019; 184(3):348-363. doi:10.1111/bjh.15661.
11. Önder E, Arıkök A, Önder S, et al. Corticosteroid pre-treated primary CNS lymphoma: a detailed analysis of stereotactic biopsy findings and consideration of interobserver variability. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(7):7798-808.
12. Radke J, Ishaque N, Koll R, et al. The genomic and transcriptional landscape of primary central nervous system lymphoma. *Nat Commun*. 2022; 13(1):2558. doi:10.1038/s41467-022-30050-y.
13. Hernández I, Kirasic E, Wienand K, et al. Molecular and clinical diversity in primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol*. 2023; 34(2):186-199. doi:10.1016/j.annonc.2022.11.002.
14. Barajas R, Politi L, Anzalone N, et al. Consensus recommendations for MRI and PET imaging of primary central nervous system lymphoma: guideline statement from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG). *Neuro Oncol*. 2021; 23(7):1056-1071. doi:10.1093/neuonc/noab020.
15. Capasso R, Negro A, Russo C, et al. Conventional and Advanced MRI Techniques in the Evaluation of Primary CNS Lymphoma. *Semin Ultrasound CT MR*. 2023; 44(3):126-135. doi: 10.1053/j.sult.2023.02.003.
16. Mansour A, Qandeel M, Abdel-Razeq H, et al. MR imaging features of intracranial primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Cancer Imaging*. 2014; 14(1):22. doi: 10.1186/1470-7330-14-22.
17. Manoj N, Arivazhagan A, Mahadevan A, et al. Central nervous system lymphoma: patterns of incidence in Indian population and effect of steroids on stereotactic biopsy yield. *Neurol India*. 2014; 62(1):19-25. doi: 10.4103/0028-3886.128272.
18. Chen T, Liu Y, Wang Y, et al. Evidence-based expert consensus on the management of primary central nervous system lymphoma in China. *J Hematol Oncol*. 2022; 15(1):136. doi: 10.1186/s13045-022-01356-7.
19. Hoang-Xuan K, Deckert M, Ferreri A, et al. European Association of Neuro-Oncology (EANO) guidelines for treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Neuro Oncol*. 2023; 25(1):37-53. doi: 10.1093/neuonc/noac196.
20. Bromberg J, van der Meulen M, Doorduijn J. The Role of Rituximab in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Curr Oncol Rep*. 2020; 22(8):78. doi: 10.1007/s11912-020-00941-8.
21. Shen J, Liu J. Bruton's tyrosine kinase inhibitors in the treatment of primary central nervous system lymphoma: A mini-review. *Front Oncol*. 2022; 12:1034668. doi: 10.3389/fonc.2022.1034668.
22. Grommes C, Nayak L, Tun HW, et al. Introduction of novel agents in the treatment of primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol*. 2019; 21(3):306-313. doi: 10.1093/neuonc/noy193.
23. Calimeri T, Steffanoni S, Gagliardi F, et al. How we treat primary central nervous system lymphoma. *ESMO Open*. 2021; 6(4):100213. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100213.
24. Chen G, Xu M, Wang X, et al. Multiple primary central nervous system lymphoma in the elderly: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(35):e16841. doi: 10.1097/MD.00000000000016841.